



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.1.002>



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Вилдаглиптин в лечении сахарного диабета 2-го типа: анализ данных литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.01.2025

Принята: 10.02.2025

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

На основании изучения литературы приведен детальный анализ данных по использованию ингибитора дипептидилпептидазы 4 – вилдаглиптина. Рассмотрены общие свойства лекарственного средства, его глюкозолнижающие эффекты, в том числе в сравнении с глюкозолнижающими препаратами. Приведены данные по безопасности вилдаглиптина, включая иммунодефицитные состояния, ангионевротический отек, острый панкреатит, онкологические риски, гепатотоксичность. Отдельные акценты сделаны на потенциал использования у пожилых, сердечнососудистую безопасность и влияние на микрососудистые осложнения и хроническую болезнь почек. Обоснована целесообразность применения в комбинированной терапии вилдаглиптина и метформина.

Ключевые слова: ингибитор дипептидилпептидазы 4, вилдаглиптин, нежелательные явления, безопасность, сердечнососудистая безопасность, пожилые, хроническая болезнь почек

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Vildagliptin in the Treatment of Type 2 Diabetes: Analysis of Literature Data

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.01.2025

Accepted: 10.02.2025

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Based on the analysis of literature, a detailed analysis of data on the use of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin is presented. The general properties of the drug and its glucose-lowering effects are considered, including in comparison with glucose-lowering agents. Data on the safety of vildagliptin are presented, including immunodeficiency states, angioedema, acute pancreatitis, oncological risks, and hepatotoxicity. Special

emphasis is placed on the potential of use in the elderly, cardiovascular safety, and the impact on microvascular complications and chronic kidney disease. The expediency of using combination therapy of vildagliptin and metformin is substantiated.

Keywords: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, vildagliptin, adverse events, safety, cardiovascular safety, elderly, chronic kidney disease

■ ВВЕДЕНИЕ

Конец XX века ознаменовался значимыми изменениями в терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2). На этом этапе появились глюкозоснижающие средства класса инкретинов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, которые оказали влияние на терапию СД2. Инкретины (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП1)) – гормоны кишечника, которые играют значимую роль в поддержании гомеостаза глюкозы, обеспечивая инкретиновый эффект – увеличение глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками в ответ на попадание пищевого комка в кишечник. Открытие особенностей деградации инкретинов и их влияния на секрецию инсулина у человека привело к пониманию роли фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП4), обнаруженного в эндотелиальных клетках в различных сосудистых руслах, что делает его доступным для пептидных субстратов в кишечнике, желудке, почках и печени. ДПП4 лимитирует воздействие нативных ГПП1 и ГИП, вызывая их быструю деградацию. ДПП4 является членом семейства протеаз, которое также включает дипептидилпептидазу-8, дипептидилпептидазу-9 и белок активации фибробластов, и представляет собой трансмембранный гликопротеин из 766 аминокислот, также известный как комплексообразующий белок аденозиндезаминазы 2, или CD26 [1].

В 1986 г. Nauck M.A. и соавт. продемонстрировали, что при СД2 снижается функциональная активность инкретинов, в то время как у пациентов с СД2 инкретиновый эффект обеспечивает поддержание физиологического уровня глюкозы в крови после приема углеводов вне зависимости от количества принятой пищи, так как инкретины способны усиливать секрецию инсулина поджелудочной железой в соответствии с потребностью организма. Одновременно при СД2 происходит нарушение чувствительности α - и β -клеток поджелудочной железы, что ведет к прогрессирующей недостаточной секреции инсулина, инсулинорезистентности (ИР) вследствие избыточной выработки глюкагона в периоды постпрандиальной гипергликемии и снижения глюкагонового ответа после приема пищи, и нарастание липотоксичности, напрямую связанное с ИР [2]. Обоснование эффекта инкретинов привело к пониманию актуальности их использования в лечении СД2 и созданию 2 классов препаратов – инкретиномиметиков (агонистов рецептора ГПП1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП4). Среди множества препаратов этого класса (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, трелаглиптин, омариглиптин и эвоглиптин) широкое признание получил вилдаглиптин, названный в честь Эдвина Б. Виллхауэра, который открыл эту молекулу. В Республике Беларусь вилдаглиптин включен в перечень основных лекарственных средств и может быть назначен пациентам с СД2 по льготам, что диктует необходимость

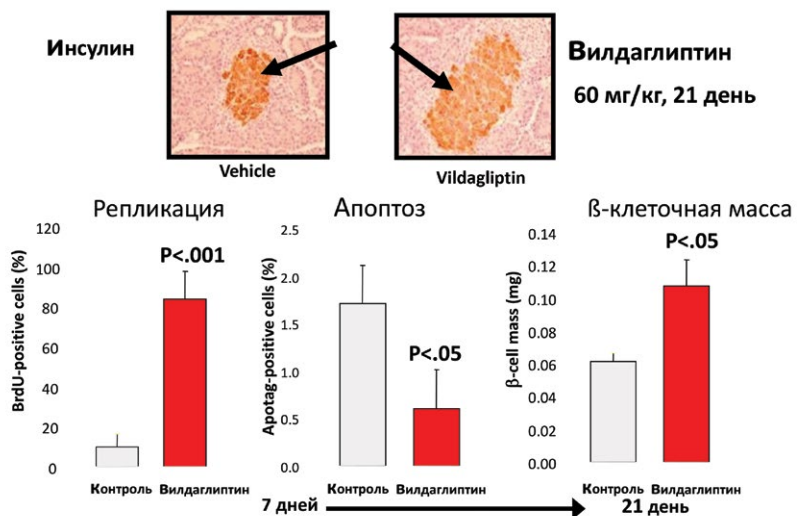
понимания его места в иерархии глюкоснижающих препаратов, знания механизмов его действия, ограничений в использовании и нежелательных явлений (НЯ).

■ ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Вилдаглиптин – быстро всасывающийся, перорально активный, мощный, селективный и обратимый ингибитор ДПП4, эффективный и хорошо переносимый как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими пероральными препаратами. Учитывая кристаллическую структуру химически родственных пирролидиновых нитрилов ИДПП4, вилдаглиптин является медленным субстратом для ДПП4, который блокирует инактивацию инкретинов в течение 24 часов, образует обратимое ковалентное иминэфирное соединение с активным сериновым участком ДПП4 и вызывает морфологические изменения участка связывания. В отличие от вилдаглиптина, конкурентные ИДПП4, например ситаглиптин, связываются с тем же участком белка, не вызывая при этом морфологического изменения участка связывания [Potashman MN, Duggan ME. Covalent modifiers: an orthogonal approach to drug design. *J Med Chem.* 2009;52(5):1231–1246].

Вилдаглиптин может вызывать 1,5–3-кратное повышение уровня активного плазменного ГПП1 и ГИП после еды по сравнению с плацебо [3, 4]. Доза вилдаглиптина 100 мг достаточна для полного подавления активности ДПП4 у пациентов с СД2 [5].

Принципиально важно, что вилдаглиптин, как и другие ИДПП4, оказывает протективное воздействие на β -клетки. В экспериментальных исследованиях доказано, что вилдаглиптин защищает недиабетические β -клетки человека от цитокин-индуцированной токсичности, обеспечивает повышение глюкозостимулированной секреции инсулина за счет уменьшения апоптоза, увеличения репликации, продукции инсулина и улучшения ультраструктурных дефектов (рис. 1) [6, 7].



Duttaroy A, et al. *Diabetes*.2005;54 (suppl 1):A141. Abstract 572-P.

Рис. 1. Влияние вилдаглиптина на функцию и состояние β -клеток в эксперименте
Fig. 1. Effect of vildagliptin on the function and state of β -cells in the experiment

В клинической практике вилдаглиптин за 1 год значительно увеличил секреторную способность β -клеток (~15% vs плацебо в комбинированной скорости секреции глюкозы и аргининстимулированного С-пептида) без существенных изменений в гликемическом контроле или значительного влияния на ИР. Наблюдаемый эффект не сохранялся после 12-недельного вымывания, что указывает на отсутствие стойкого функционального восстановления после отмены препарата [8]. В другом исследовании прием вилдаглиптина в течение 3 месяцев индуцировал увеличение секреторной емкости инсулина до 9% [9].

■ ГЛЮКОЗОСНИЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ВИЛДАГЛИПТИНА

На рис. 2 суммированы основные гликемические эффекты вилдаглиптина. Доказано, что применение вилдаглиптина улучшает HbA1c и показатели тощачковой и постпрандиальной гликемии у пациентов с СД2 при использовании в качестве монотерапии или в сочетании с некоторыми другими пероральными противодиабетическими средствами в течение не менее 2 лет [10].

Существуют убедительные данные об успешном использовании вилдаглиптина в качестве первоначальной монотерапии в клинической практике. По результатам исследования с участием 354 инсулин-наивных пациентов с СД2, монотерапия вилдаглиптином в течение 24 недель способствует снижению гликемии. У принимавших вилдаглиптин в различных дозировках изменение уровня HbA1c составило 0,4–0,8%, в группе плацебо – лишь 0,1% [11]. В другом исследовании вилдаглиптин подобно метформину улучшал гликемический контроль с уменьшением НЯ в 2 раза [12]. В сводном анализе результатов монотерапии вилдаглиптином было продемонстрировано, что изменение уровня HbA1c зависит от его исходного значения. При исходном уровне гликированного гемоглобина 10,6% Δ HbA1c составила 2,1%; при 9,5% – 1,8%; при 8,5% – 1,2%; при 7,7% – 0,7% и при исходном уровне HbA1c 6,9% – 0,5% [13].

Современная концепция эффективного и безопасного управления СД2 основана на комплексном влиянии на патогенетические механизмы развития заболевания с выделением значимости ИР и нарушения функциональной активности β -клеток.

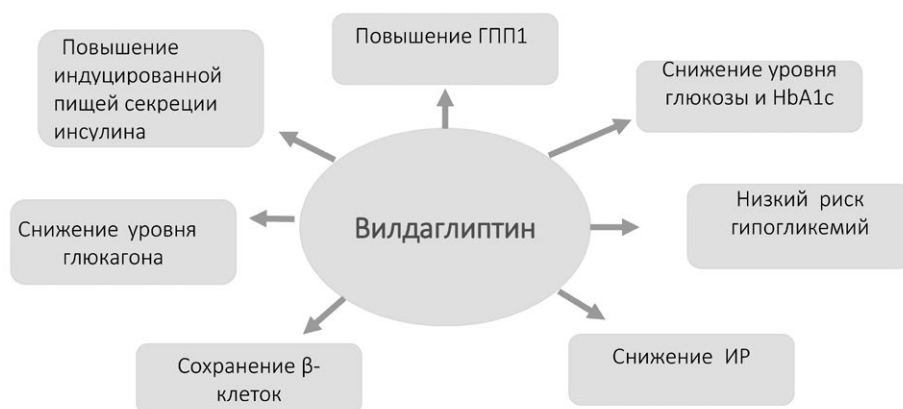


Рис. 2. Гликемические эффекты вилдаглиптина

Fig. 2. Glycemic effects of vildagliptin

Комбинированная терапия вилдаглиптином и метформинном воздействует на несколько патогенетических механизмов развития СД2, обеспечивая более длительный целевой гликемический контроль.

В проспективном открытом наблюдательном исследовании PROVIL пациенты с СД2 ($n=3834$), ранее получавшие пероральную монотерапию, были отобраны для получения либо вилдаглиптина в качестве дополнения к метформину (когорта 1), либо комбинации вилдаглиптина + метформина в одной таблетке (когорта 2), либо другой двойной комбинированной терапии с пероральными противодиабетическими препаратами (производными сульфонилмочевины (ПСМ) и тиазолидиндионами) (когорта 3). В результате через 6 месяцев лечения абсолютное снижение HbA1c было значительно более выраженным у пациентов когорты 1 ($-0,9\% \pm 0,04\%$) и 2 ($-0,9\% \pm 0,03\%$). Кроме того, серьезные аналогичные когортные различия имелись в отношении улучшения тощакового уровня гликемии, умеренное снижение массы тела выявилось у пациентов во всех когортах, а существенных различий в НЯ не наблюдалось у пациентов моложе и старше 65 лет [14].

При лечении СД2 важна ранняя его интенсификация, ведущая к устойчивому хорошему контролю гликемии, которая, обеспечивая эффект «гликемической памяти», необходима для замедления развития хронических осложнений. Логично предположить, что начальная комбинированная терапия предлагает больше возможностей, чем традиционный пошаговый подход, но ее обоснованность долго была недоказанной. Bosi E. и соавт. показали, что старт с комбинированной терапии вилдаглиптином и метформинном обеспечивает значимо большую редукцию HbA1c по сравнению с монотерапией у пациентов с впервые выявленным СД2 [15]. Через 24 недели наблюдения уровень HbA1c максимально снизился в группах комбинированной терапии, при этом отмечено увеличение доли пациентов, у которых снижение HbA1c составило не менее 0,6–0,7%. Максимальное снижение HbA1c было зафиксировано у пациентов с исходно более высокими его значениями. У пациентов с исходным уровнем HbA1c $\leq 8,0\%$, получавших фиксированную комбинацию вилдаглиптина и метформина (50/1000 мг 2 раза/сут), уменьшение HbA1c на 24-й неделе составило 1,3%. Наиболее выраженным оказалось уменьшение HbA1c у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c, $\geq 11\%$, – в этой подгруппе снижение HbA1c достигло $-3,7\%$. Снижение уровня HbA1c носило обратно пропорциональный характер: чем выше был исходный уровень HbA1c, тем более значимое его снижение было зафиксировано в данном исследовании [15].

Позднее для подтверждения гипотезы «гликемической памяти» было проведено многоцентровое РКИ VERIFY, в котором оценивалась эффективность вилдаглиптина в сочетании с метформинном для раннего лечения СД2. Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу раннего комбинированного лечения ($n=998$) и группу первоначальной монотерапии метформинном ($n=1003$) с помощью интерактивной системы технологий реагирования и простой рандомизации. 1598 (79,9%) пациентов завершили 5-летнее исследование: 811 (81,3%) в группе ранней комбинированной терапии и 787 (78,5%) в группе монотерапии. Частота первоначальной неудачи лечения (HbA1c $>7\%$ дважды с интервалом 13 недель) в течение периода инициации терапии составила 429 (43,6%) пациентов в группе комбинированной терапии и 614 (62,1%) пациентов в группе монотерапии. Медианное наблюдаемое время до неудачи лечения в группе монотерапии составило

36,1 месяца, в то время как медианное время до неудачи лечения для тех, кто получал раннюю комбинированную терапию, можно было оценить только как выходящее за рамки продолжительности исследования и составляющее 61,9 месяца. Значительное снижение относительного риска времени до первоначальной неудачи лечения наблюдалось в группе ранней комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии в течение 5-летнего периода исследования (коэффициент риска 0,51 (95% ДИ 0,45–0,58); $p < 0,0001$). Оба подхода к лечению были безопасными и хорошо переносимыми, без неожиданных или новых результатов по безопасности и без смертей, связанных с исследуемым лечением. На рис. 3 приведены данные показатели успеха разных подходов к лечению с достижением HbA1c менее 7% и менее 6,5%. Важно отметить, что изменение массы тела относительно исходного уровня было минимальным, а время до первого подтвержденного макрососудистого осложнения – максимальным в группе комбинированной терапии (рис. 4, 5) [16]. Таким образом, раннее использование комбинированной терапии обеспечивает более быстрое и эффективное установление гликемического контроля, который может быть более продолжительным, с низким риском развития гипогликемии и набора массы тела. При этом отмечается более высокая приверженность пациентов к лечению, что приводит к расширению возможностей для удовлетворения индивидуальных потребностей пациентов.

Метаанализ 40 рандомизированных контролируемых исследований с целью оценки эффективности применения препаратов второй линии в добавление к метформину показал, что при использовании ИДПП4 отмечается дополнительное снижение HbA1c (–0,78%), отсутствие прибавки массы тела, отсутствие увеличения риска гипогликемических эпизодов [17].

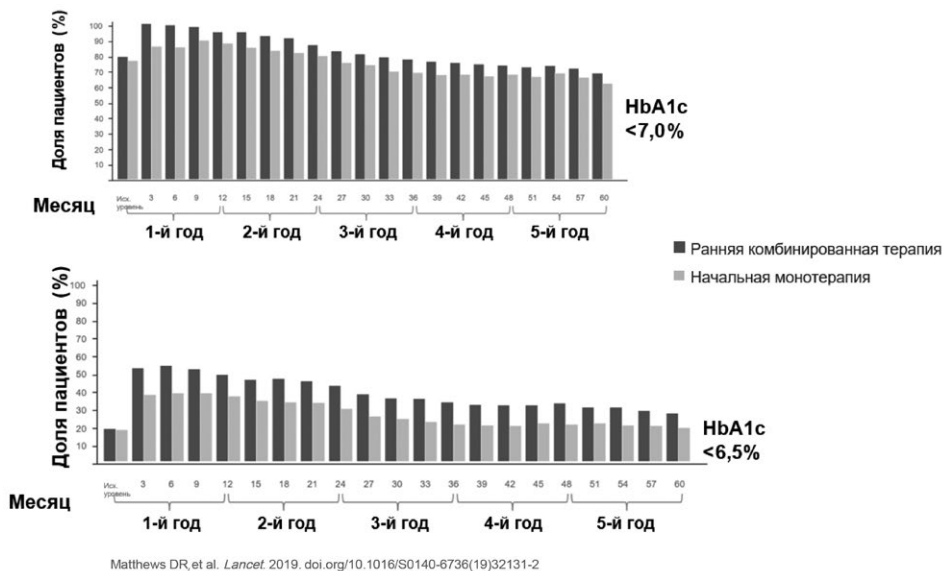
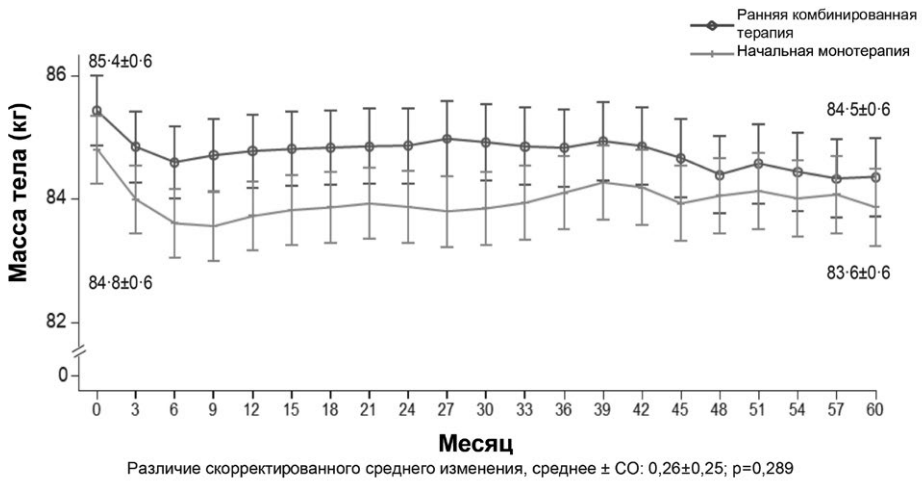


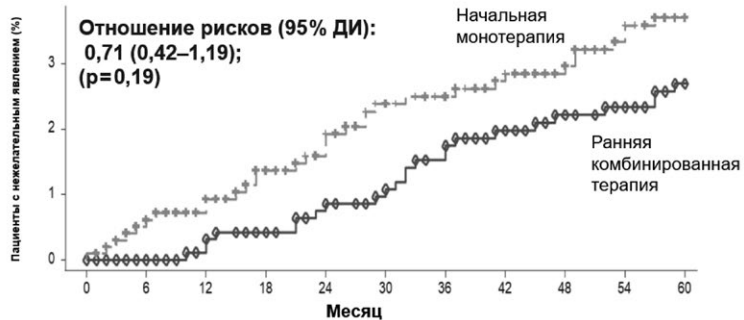
Рис. 3. Показатели успеха разных подходов к лечению по данным исследования VERIFY
 Fig. 3. Success rates of different treatment approaches according to the VERIFY study



Matthews DR et al. *Lancet*. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

Рис. 4. Изменение массы тела относительно исходного уровня по данным исследования VERIFY
Fig. 4. Body-mass variation relative to baseline according to VERIFY study

Анализ 17 клинических исследований по оценке потенциала тройной комбинированной пероральной терапии СД2, включающей ИДПП4 (в том числе вилдаглиптин), в сочетании с метформином, ПСМ, тиазолидиндионами или ингибиторами натриевого котранспортера глюкозы 2 показал: при добавлении вилдаглиптина к терапии данными препаратами (тройная комбинация) улучшился гликемический контроль



Пациенты в группе риска

Начальная монотерапия	1003	967	923	895	875	852	842	824	806	783	710
Ранняя комбинированная терапия	996	970	947	924	912	890	874	846	822	809	731
Количество нежелательных явлений											
Начальная монотерапия	1	6	9	13	18	22	23	26	27	32	33
Ранняя комбинированная терапия	0	0	3	4	8	10	16	18	20	21	24

Внимание! Малые выборки, широкие доверительные интервалы

Matthews DR et al. *Lancet*. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

Рис. 5. Время до первого подтвержденного макрососудистого осложнения по данным исследования VERIFY
Fig. 5. Time to the first confirmed macrovascular complications according to the VERIFY study data

и отмечалась хорошая переносимость; рост случаев гипогликемии регистрировался лишь при использовании в комбинации с ПСМ. Тройная пероральная комбинация сахароснижающих препаратов, включающая вилдаглиптин, является не только допустимым вариантом лечения пациентов с СД2, но и хорошей альтернативой инсулинотерапии. Эту комбинацию оправданно назначать, когда во главу угла ставится вопрос об избежании гипогликемии [18].

Fonseca V. и соавт. доказана эффективность и безопасность вилдаглиптина (n=144) в сравнении с плацебо (n=152) у пациентов на терапии инсулином-НПХ (доза >30 Ед/сут в течение 4 недель) с неудовлетворительным контролем гликемии HbA1c (7,5–11%). В группе вилдаглиптина изменение HbA1c составило 0,5%, в группе плацебо – 0,2%, а у пациентов старше 65 лет – 0,7% и 0,1% соответственно. При этом в группе вилдаглиптина отмечено снижение риска гипогликемии по сравнению с плацебо: 113 (0 тяжелых) против 185 событий (6 тяжелых) соответственно [19]. В другом проспективном многоцентровом исследовании добавление вилдаглиптина к инсулинотерапии позволило уменьшить среднюю суточную дозу инсулина с $36,26 \pm 18,21$ до $26,87 \pm 16,49$ Ед ($p < 0,0001$) [20].

Таким образом, доказано, что вилдаглиптин может быть назначен как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, ПСМ и инсулином, так как не установлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с пероральными гипогликемизирующими препаратами (не допускается комбинация с АР ГПП1) [21–25].

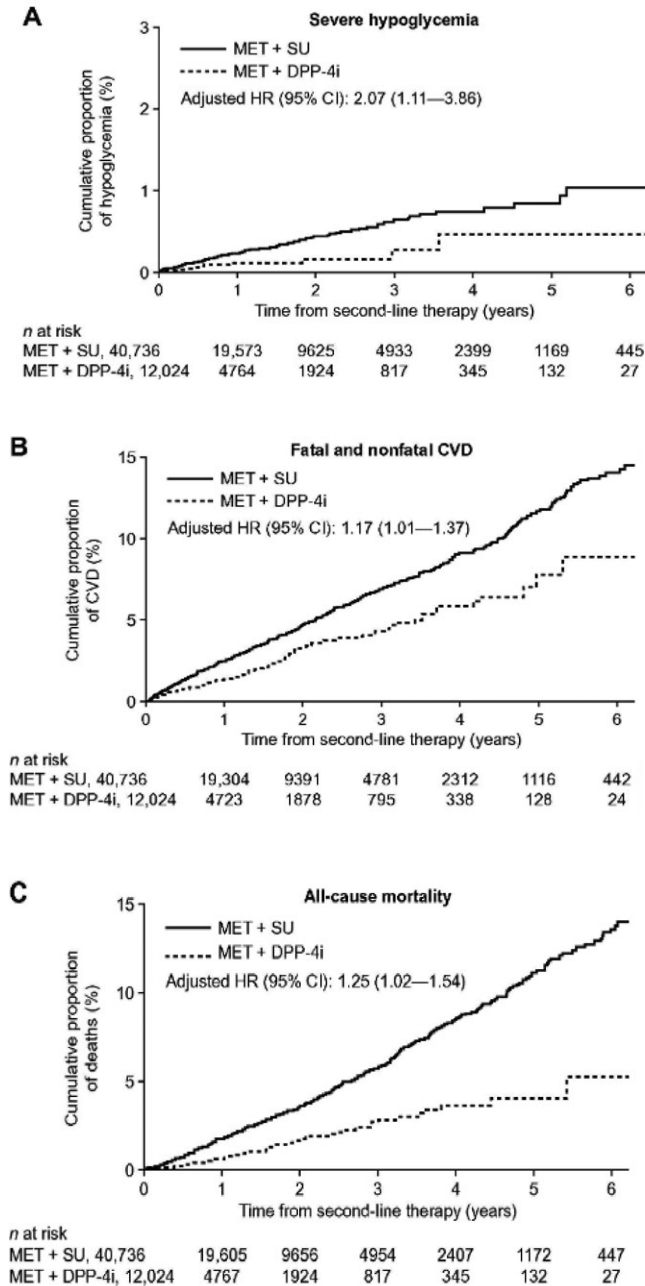
Важный критерий для выбора ИДПП4 – низкий риск или отсутствие гипогликемий, которые являются доказанным фактором риска сердечно-сосудистых событий. В общенациональном исследовании, проведенном в Швеции, из 52 760 пациентов 77% получали лечение метформин + ПСМ и 23% метформин + ИДПП4. Общая заболеваемость тяжелой гипогликемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от всех причин в когорте ПСМ составила 2,0, 19,6 и 24,6 на 1000 пациенто-лет, а в когорте ИДПП4 – 0,8, 7,6 и 14,9 на 1000 пациенто-лет соответственно. Использование ПСМ по сравнению с ИДПП4 было связано с более высоким риском последующей тяжелой гипогликемии, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин (рис. 6) [26].

■ СРАВНЕНИЕ ВИЛДАГЛИПТИНА И ДРУГИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основные эффекты вилдаглиптина аналогичны другим ИДПП4, актуальным для пациентов с СД2, реализуются через повышение ГПП1, ГИП и включают:

- снижение уровня глюкозы и HbA1c;
- низкий риск гипогликемий;
- отсутствие прибавки массы тела;
- снижение уровня глюкагона;
- повышение индуцированной пищей секреции инсулина;
- снижение ИР;
- сохранность β -клеток [27, 28].

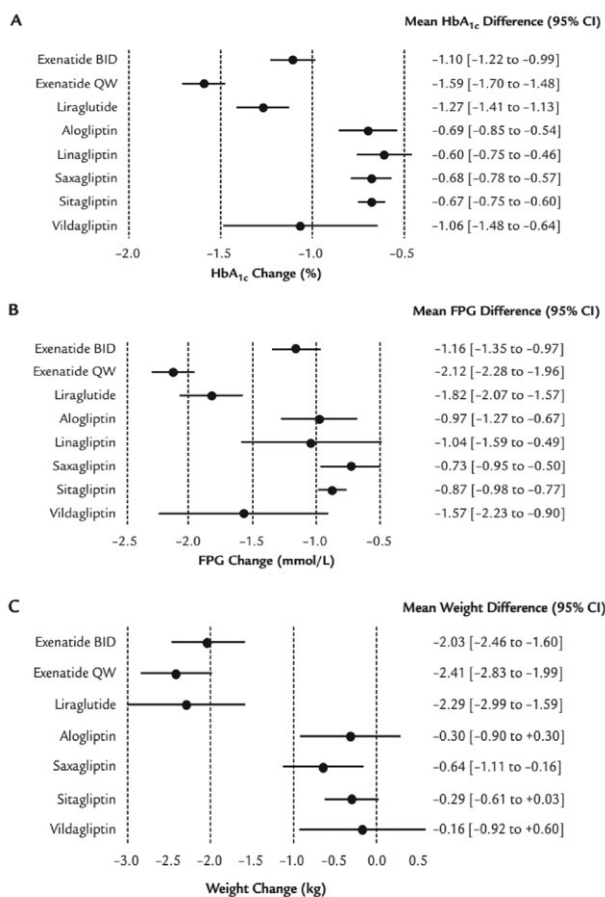
При сопоставлении эффективности двух ИДПП4 (вилдаглиптина и ситаглиптина) в течение 3 месяцев различий в уровне HbA1c, показателях гликемии натощак и после еды не установлено, однако значения средней амплитуды суточных колебаний гликемии и уровень глюкагона были значимо меньше, а содержание ГПП1 выше в



Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39-47.

Рис. 6. Риск тяжелых гипогликемий, инфаркта миокарда и смертности от всех причин при использовании производных сульфонилмочевины и ИДПП4
Fig. 6. Risk of severe hypoglycemia, myocardial infarction and all-cause mortality with sulfonylurea derivatives and DPP-4 inhibitor

группе пациентов, получавших вилдаглиптин. Выдвинуто предположение, что более плавные колебания гликемии на фоне вилдаглиптина могут быть обусловлены 2-кратным приемом в течение суток и различиями в фармакокинетике (при назначении ситаглиптина в однократной дозе 100 мг через 15–30 минут активность ДПП4 снижается на 100%, в последующие 14 часов она составляет 20% от исходного уровня, а вилдаглиптин подавляет активность ДПП4 на 97% в течение суток) [29]. Высказывается точка зрения, что применение вилдаглиптина обеспечивает более стабильный уровень глюкозы в крови в течение суток за счет стабильной концентрации препарата в плазме, что сопровождается нормализующим влиянием на маркеры свободнорадикальных процессов и воспаления [30].



Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther.* 2012;34(6):1247–1258.e22.

Рис. 7. Динамика показателей при применении АР ГПП1 и ИДПП4 эффективности терапии на основе инкретина при сахарном диабете 2-го типа: А – общее среднее изменение по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c}; В – уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG); С – веса
Fig. 7. Dynamics of indices in the application of glucagon-like peptide-1 receptor agonist and DPP-4 inhibitor of the effectiveness of incretin-based therapy in type 2 diabetes mellitus: А – overall mean variation in comparison with the baseline in HbA_{1c} level; В – fasting plasma glucose levels (FPG); С – weight



Представляет интерес метаанализ сравнения (77 РКИ) эффективности ИДПП4 и АР ГПП1, в котором гипогликемизирующее влияние вилдаглиптина, единственного из ИДПП4, было сравнимо с АР ГПП1 экзенатидом (рис. 7). В этом метаанализе подтверждено гипогликемизирующее влияние всех агентов, но среди ИДПП4 наибольшее снижение HbA1c регистрировалось в исследованиях, проведенных с вилдаглиптином (-1,06 [-1,48... -0,64]), по сравнению с другими ИДПП4 (линаглиптин -0,60 [-0,75... -0,45]; саксаглиптин -0,68 [-0,78... -0,57]; ситаглиптин -0,67 [-0,75... -0,60] [95% ДИ]). Аналогичные результаты получены по динамике снижения массы: вилдаглиптин -0,16 кг [-0,92... +0,60]; ситаглиптин -0,29 кг [-0,61... +0,03]; саксаглиптин -0,64 кг [-1,11... -0,16] [95% ДИ] [31].

■ БЕЗОПАСНОСТЬ ВИЛДАГЛИПТИНА

Важным фактором при принятии решения о выборе лекарственной терапии является безопасность. Объединенный анализ безопасности 58 испытаний (вилдаглиптин, n=10 331; n=8068) свидетельствует о сопоставимости безопасности вилдаглиптина с другими ИДПП4. Частота общих НЯ составила 64,5% против 66,0% для вилдаглиптина против всех компараторов; серьезных НЯ – 8,0% против 8,5%; прерванных лечения – 5,2% против 5,8%; смертей – 0,5% в обеих группах [32].

Иммунодефицитные состояния. ДПП4, также известный как CD26, играет важную роль в иммунном ответе, поскольку он широко экспрессируется на Т-лимфоцитах и диктует необходимость оценки влияния на иммунодефицитные состояния и инфекционные заболевания. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об отсутствии негативных влияний вилдаглиптина. Не отмечено повышения риска инфекций даже у самых уязвимых субъектов, таких как очень пожилые люди или лица с почечной недостаточностью [32].

Ангионевротический отек. Изучено потенциальное взаимодействие между ИДПП4 и ИАПФ, поскольку и ДПП4, и АПФ активно участвуют в метаболизме вещества Р и потенциально могут вызывать ангионевротический отек. Тем не менее частота ангионевротического отека была схожей между вилдаглиптином и всеми компараторами (0,3% в обеих группах), однако было больше случаев ангионевротического отека у пациентов, принимавших вилдаглиптин одновременно с ИАПФ (0,5%), по сравнению с компараторами (0,3%). Большинство случаев ангионевротического отека были легкими и разрешились при продолжающемся лечении [32, 33].

Острый панкреатит. Пациенты с СД2 имеют в 2 раза более высокий риск острого панкреатита, чем люди без этой патологии. Это определяет необходимость оценки риска панкреатита при использовании ИДПП4. Долгосрочные экспериментальные исследования на животных при дозе, примерно в 200 раз превышающей дозу воздействия на человека, продемонстрировали, что использование вилдаглиптина и других ИДПП4 не связано с признаками панкреатита. Клинические исследования в объединенном анализе безопасности данных из всех исследований фазы II–IV показали, что частота острого панкреатита была одинаковой для вилдаглиптина и всех компараторов (0,3/100 SYE в обеих группах). Это подтверждено метаанализом 69 исследований, в которых не было отмечено повышенного риска панкреатита при приеме вилдаглиптина по сравнению с препаратами сравнения (ОШ=0,97; 95% ДИ 0,37–2,53; I²=0%). Метаанализ с оценкой данных кардиоваскулярных исходов для объединенных ИДПП4 (исключая вилдаглиптин) продемонстрировал повышенный риск острого панкреатита (ОШ=1,79;

95% ДИ 1,13–2,82) по сравнению с плацебо, хотя абсолютное увеличение риска было низким (0,13%) [34]. Поскольку сообщалось о случаях панкреатических НЯ при использовании инкретиновой терапии, несмотря на то что ЕМА и FDA не выявили связи между панкреатическими осложнениями и терапией на основе ГПП1, риск острого панкреатита был добавлен в этикетке.

Онкологические риски. Важным для оценки безопасности является потенциальный риск развития новообразований. Вилдаглиптин был оценен в ряде анализов генотоксичности, результаты которых не указали на генотоксический риск для людей. Двухлетнее исследование канцерогенности на крысах с дозой, примерно в 200 раз превышающей воздействие на человека, не показало увеличения общей заболеваемости опухолями. В исследовании на мышах с дозой, более чем в 240 раз превышающей воздействие на человека, наблюдалось небольшое увеличение заболеваемости аденокарциномой молочной железы при приеме вилдаглиптина, доза без эффекта составила примерно 500 мг/кг (в 59 раз превышающая воздействие на человека). В объединенном анализе безопасности вилдаглиптина заболеваемость всеми видами рака (доброкачественными, злокачественными и неуточненными новообразованиями) была схожей при приеме вилдаглиптина и препаратов сравнения (1,9% в обеих группах) [35–37].

Гепатотоксичность. Данные неклинической токсикологии и исследований *in vitro* не указывают на риск гепатотоксичности при приеме вилдаглиптина. Поскольку вилдаглиптин не метаболизируется СУР в значительной степени, наличие печеночной недостаточности не увеличивает воздействие вилдаглиптина. В объединенном анализе безопасности частота умеренного повышения печеночных ферментов АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы была схожей для вилдаглиптина по сравнению с компараторами, и не было повышенного риска для АЛТ и АСТ ≥ 3 от верхней границы нормы, сопровождаемого повышением билирубина [38, 39]. В крупном наблюдательном исследовании EDGE отклонения в показателях функции печени встречались нечасто: в группе вилдаглиптина у 411 из 9508 пациентов (4,3%) обнаружен билирубин выше верхней границы нормы по сравнению с 190 из 4691 пациента (4,1%), получавшего другие пероральные противодиабетические препараты [40]. В то же время в крупном наблюдательном исследовании, включавшем 747 124 пациента с СД2, лечение ИДПП4 было связано с более высоким риском цирроза печени по сравнению с тиазолидиндионами в течение периода наблюдения 33,8 месяца [41]. Эти тревожные результаты были воспроизведены Yen F.S. и соавт., которые показали, что среди пациентов с СД2 и циррозом печени пользователи ИДПП4 имели более высокий риск декомпенсированного цирроза (в основном из-за варикозного кровотечения) и печеночной недостаточности по сравнению с лицами, не использующими его [42]. Высказывается мнение, что доказанное на животных увеличение концентраций ГПП1 и ГИП в портальном кровообращении под влиянием ИДПП4 приводит к возрастанию продукции нитрооксида, который ускоряет приток в портальную вену и может рассматриваться как потенциальный фактор активации печеночного фиброза. В то же время ИДПП4 у пациентов с СД2 с хорошим гликемическим контролем ($HbA1c \leq 7,9\%$) обеспечивают снижение уровня триглицеридов в печени, что связано со снижением уровня АЛТ и глюкозы в плазме.

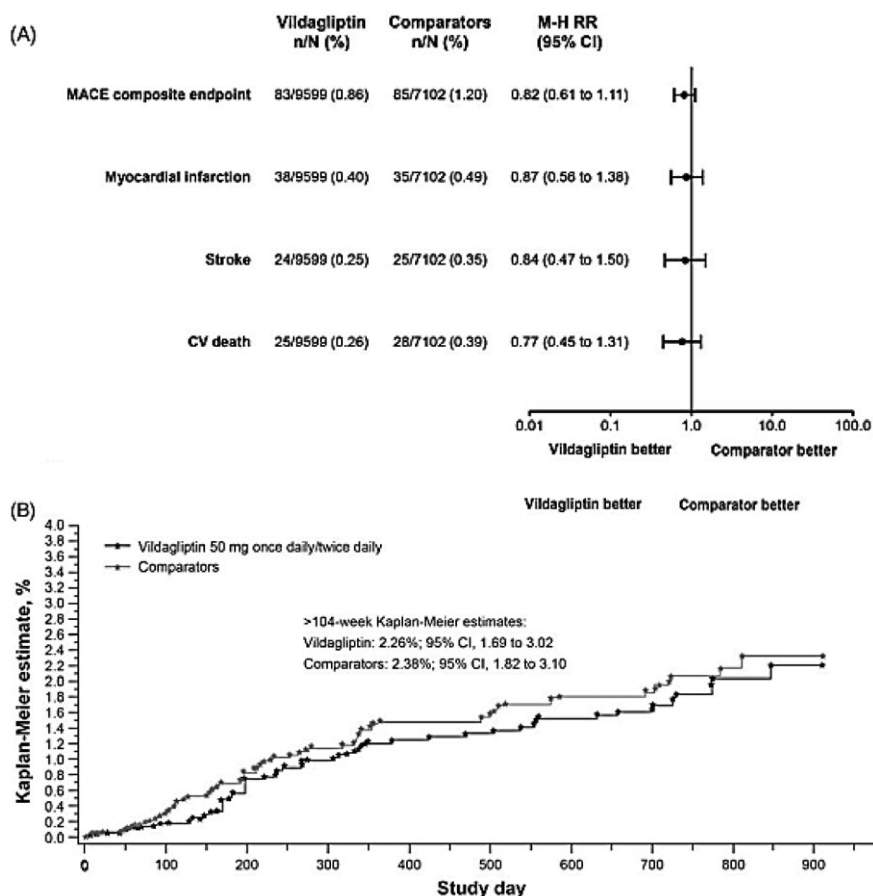
Использование у пожилых. Преимуществом вилдаглиптина является потенциал его использования у пожилых, что имеет большое значение для нашей страны,

так как население Беларуси стареет быстрее, чем население мира в целом. В небольшом многонациональном двойном слепом 24-недельном исследовании INTERVAL наблюдали пациентов с СД2 в возрасте 70 лет и старше из 45 амбулаторных центров в Европе. 37 (27%) из 137 пациентов в группе плацебо достигли своих индивидуальных целей только благодаря обучению и взаимодействию с исследовательской группой, а 72 (52,6%) из 137 пациентов достигли своей цели в группе вилдаглиптина (скорректированное отношение шансов (ОШ) 3,16; 96,2% ДИ 1,81–5,52; $p < 0,0001$). Это сопровождалось клинически значимым снижением HbA1c на 0,9% по сравнению с исходным значением 7,9% при приеме вилдаглиптина и разницей между группами $-0,6\%$ (98,8% ДИ $-0,81 \dots -0,33$; $p < 0,0001$). Общая безопасность и переносимость были схожими в группах вилдаглиптина и плацебо, с низкой частотой гипогликемии и отсутствием новых сигналов безопасности, что свидетельствует о потенциале достижения индивидуальных целевых уровней гликемии с помощью вилдаглиптина без каких-либо проблем с переносимостью у пожилых пациентов с СД2 [43].

Кардиоваскулярная безопасность. Важнейшим фактором для оценки глюкозоснижающего препарата является его кардиоваскулярная безопасность. До настоящего времени не было проведено РКИ для оценки кардиоваскулярных исходов при использовании вилдаглиптина, однако имеются данные неинтервенционного многобазового аналитического когортного исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности вилдаглиптина по сравнению с другими неинсулиновыми противодиабетическими препаратами у пациентов с СД2 с применением реальных данных из 5 европейских электронных баз данных здравоохранения. Приблизительно 2,8% включенных пациентов ($n=738\ 054$) использовали вилдаглиптин в любой момент исследования со средним временем наблюдения 1,4 года, что привело к кумулятивному текущему воздействию вилдаглиптина 28 330 человеко-лет. Скорректированные коэффициенты заболеваемости свидетельствуют об отсутствии повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая риск сердечной недостаточности, при применении вилдаглиптина по сравнению с другими глюкозоснижающими препаратами в реальных условиях [44].

В объединенном ретроспективном метаанализе проспективно оценивались сердечно-сосудистые события из 40 двойных слепых РКИ вилдаглиптина III и IV фаз. Из 17 446 включенных пациентов 9599 получали вилдаглиптин и 7847 получали компараторы. Серьезные НЯ со стороны сердца и головного мозга (MACE) наблюдались у 83 (0,86%) пациентов, лечившихся вилдаглиптином, и 85 (1,20%) пациентов, лечившихся компараторами, аналогичные результаты были получены для отдельных событий. Подтвержденные случаи сердечной недостаточности были зарегистрированы у 41 (0,43%) пациента, получавшего вилдаглиптин, и у 32 (0,45%) пациентов, получавших препарат сравнения, с относительным риском сердечной недостаточности 1,08 (95% ДИ 0,68–1,70) [45]. Данный метаанализ показывает, что вилдаглиптин не связан с повышенным риском подтвержденных MACE при сопоставлении с препаратами сравнения, более того, этот анализ не обнаружил значительного повышения риска сердечной недостаточности у пациентов, принимавших вилдаглиптин (рис. 8). Приведенные результаты согласуются с данными, приведенными в SAVOR-TIMI-53, TECOS и EXAMINE [46–48].

Проблема риска сердечной недостаточности при использовании ИДПП4 обусловлена данными, полученными при применении саксаглиптина [49]. Роль ингибирования ДПП4 связана с потенциалом влияния посредством задействования различных механизмов. Известно, что ДПП4 модулирует уровень глюкозы



McInnes G, Evans M, Del Prado S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a metaanalysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1085–1092. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12548>

Рис. 8. Кардиоваскулярная безопасность вилдаглиптина. Частота и соотношение рисков для установленной составной конечной точки основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ее отдельных компонентов при приеме вилдаглиптина (50 мг один раз в день / два раза в день) по сравнению с компараторами (плацебо и активными компараторами): А, В – оценки Каплана – Майера (%) для установленной составной конечной точки ОСС; ДИ – доверительный интервал; М–Н RR – отношение рисков Мантеля – Хензеля
Fig. 8. Vildagliptin cardiovascular safety. Frequency and hazard ratio for the established composite point of major adverse cardiovascular events and its individual components when taking vildagliptin (50 mg once daily/twice daily) compared with comparators (placebo and active comparators): А, В – Kaplan – Meier estimates (%) for the established composite endpoint of OSS; CI – confidence interval; M-H RR – Mantel – Haenszel risk ratio

и липидов в крови, артериальное давление, воспаление путем активации воспалительной сигнализации и контроля перичеселлюлярных уровней аденозина. Однако результаты исследования VIVIDD позволили доказать, что по сравнению с плацебо вилдаглиптин не оказал существенного влияния на фракцию выброса левого желудочка, но привел к увеличению объемов левого желудочка, причина

и клиническое значение которого неизвестны. В это исследование были включены 254 пациента с СД2 и сердечной недостаточностью (функциональный класс I–III по классификации New York Heart Association), были рандомизированы на 52 недели лечения вилдаглиптином 50 мг 2 раза в день (50 мг 1 раз в день при лечении ПСМ) или соответствующим плацебо. Скорректированное среднее изменение фракции выброса левого желудочка составило $4,95 \pm 1,25\%$ у пациентов, получавших вилдаглиптин, и $4,33 \pm 1,23\%$ у пациентов, получавших плацебо, разница составила 0,62 (95% ДИ $-2,21 \dots 3,44$; $p=0,667$) [50].

Микрососудистые осложнения и хроническая болезнь почек. Для оценки влияния вилдаглиптина на микрососудистые осложнения СД было проведено исследование, включавшее наблюдение за 16 321 пациентом, получавшим ПСМ, и 4481, получавшим вилдаглиптин. После сопоставления показателей склонности каждая выборка включала 3015 пациентов со средней продолжительностью лечения 2,5/2,3 года. Лечение вилдаглиптином было связано со значительным снижением частоты развития ретинопатии (ОШ=0,55; $p=0,0004$), нейропатии (ОШ=0,71; $p=0,0001$) и комбинированного исхода (ОШ=0,70; $p<0,0001$). Частота нефропатии и язвенной формы диабетической стопы была ниже при приеме вилдаглиптина, но незначительно (ОШ=0,90; $p=0,3920$; ОШ=0,76; $p=0,0742$ соответственно). Не было выявлено существенных различий в показателях частоты инцидентов [51]. Вилдаглиптин, как и другие ИДПП4, можно безопасно использовать у пациентов с СД2 с различной степенью почечной недостаточности, но требуется корректировка дозы. Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается повышением риска гипогликемии, поэтому использование ИДПП4 является выгодной альтернативой. Вилдаглиптин хорошо переносился пациентами с тяжелой ХБП, не нуждающейся в контроле инсулином, пожилыми пациентами (≥ 75 лет) с умеренной или тяжелой ХБП, пациентами с впервые выявленным СД после трансплантации и пациентами на гемодиализе с аналогичным профилем НЯ с плацебо [52–56]. В то же время ИДПП4 не оказывают значимого нефропротективного влияния, что следует учитывать при планировании лечения.

Несмотря на сохранение плотности ткани при СД2, риски переломов повышены. Использование тиазолидиндионов и инсулина связано с более высоким риском переломов, поэтому оценка лекарственных средств группы инкретинов, которые увеличивают плотность костей в экспериментальных моделях, представляет интерес. Влияние ИДПП4 на переломы костей является белым пятном в характеристике этого класса препаратов. Метаанализ РКИ включал наблюдения с участием 11 880 и 9175 пациентов для ИДПП4 и компараторов. В результате было определено, что использование ИДПП4 связано с уменьшением риска переломов (коэффициент шансов Мантеля – Хензеля (М-Н OR) 0,60; 95% ДИ 0,37–0,99; $p=0,045$), даже после исключения сравнений с тиазолидиндионами или ПСМ (М-Н OR) 0,56; 0,33–0,93; $p=0,026$) [57].

■ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИДПП4 И МЕТФОРМИНОМ

Результаты исследования VERIFY с применением вилдаглиптина и метформина позволили обосновать концепцию раннего назначения комбинированной терапии.

В этом исследовании, как уже указывалось ранее, была показана эффективность ИДПП4 в достижении и поддержании гликемического контроля в целевом диапазоне при СД2 с небольшой продолжительностью заболевания. Данные объединенного анализа различных исследований ИДПП4 указывают на то, что в среднем скорость потери β -клеток у пациентов с СД2, не получавших лечение, в первые 3,8 года в 2 раза выше, чем в последующие годы. Это определяет актуальность инициации терапии с использованием препаратов, обладающих потенциалом сохранения функциональной активности β -клеток. Для обеспечения комплементарности эффектов повышения активности эндогенного инсулина и сохранения его секреции приоритетной определена комбинация метформина и ИДПП4.

Метформин является долгожителем арсенала глюкозоснижающих препаратов и используется более 65 лет для лечения СД2, занимая место стартовой терапии и являясь наиболее назначаемым препаратом во многих странах. Его эффективность и профиль безопасности были доказаны результатами Британского проспективного исследования сахарного диабета (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS). Механизм антигипергликемического действия метформина в первую очередь связан с преодолением ИР периферических тканей (печени и мышц) при отсутствии влияния на секрецию инсулина. Эффекты влияния метформина реализуются за счет уменьшения всасывания углеводов в кишечнике, усиления связывания инсулина с рецепторами, активации экспрессии гена – транспортера глюкозы (ГЛЮТ) 1 и транспорта глюкозы через клеточные мембраны в мышцах посредством транслокации ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах, замедления глюконеогенеза и гликогенолиза, активации продукции инкретинных гормонов, влияния на состав кишечной микробиоты, замедления отложений амилоида в поджелудочной железе. Механизм действия метформина обуславливает практически отсутствие риска гипогликемий и потенциал незначительного снижения массы тела при сравнении с гипогликемизирующим эффектом с ПСМ. Дополнительные эффекты влияния метформина включают воздействие на атерогенную дислипидемию – снижение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности при повышении уровня липопротеинов высокой плотности. Также доказано наличие другихплейотропных эффектов метформина, включающих ингибирование пролиферации опухолевых клеток, влияние на замедление процессов старения, снижение частоты гиперстимуляции яичников при использовании вспомогательных репродуктивных технологий и др. Имеющиеся экспериментальные данные, полученные в небольшом исследовании, свидетельствуют о стимулирующем влиянии метформина на постпрандиальную секрецию ГПП1 L-клетками кишечника посредством прямого воздействия и опосредованного через АМФ-активируемую протеинкиназу [58]. Стимуляция секреции ГПП1 может объяснять значимое повышение эффективности его комбинации с ИДПП4. С другой стороны, ИДПП4 могут быть использованы в составе двух- и трехкомпонентной комбинированной глюкозоснижающей терапии, в том числе у пациентов с кардиоваскулярной патологией (за исключением саксаглиптина) и ХБП, обеспечивая оптимизацию гликемического контроля без увеличения риска гипогликемий и набора массы тела. Благодаря совместимым механизмам и комплементарности действия метформина и вилдаглиптина были сформулированы в одной таблетке [59].

СД2 относится к заболеваниям, при которых рекомендации врача выполняются не всегда и не в полном объеме. Использование фиксированной комбинации ИДПП4 и метформина важно и с позиций комплаентности, так как сопровождается уменьшением количества таблеток. Ghembaza M.A. с соавт. продемонстрировали, что пациенты, получающие назначения 3 и более препаратов, только в 35,5% случаев регулярно соблюдают врачебные рекомендации [60]. С этих позиций фиксированные комбинации нескольких лекарственных средств в одной таблетке, сформулированные на основе доказательной медицины, позволяют улучшить качество терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с другими представителями класса ИДПП4 вилдаглиптин сыграл ключевую роль в изменении парадигмы терапии СД2 с симптоматического снижения уровня глюкозы на патофизиологический подход. Основные причины для выбора глиптинов:

- эффективное снижение гипергликемии и синергизм в комбинации с метформином;
- коррекция разных патофизиологических дефектов через ГПП1 (секреция инсулина в ответ на пищевую стимуляцию, пролиферация β -клеток, их неогенез и снижение апоптоза, модуляция функции α -клеток: ингибция секреции глюкагона);
- хороший профиль безопасности (не вызывают гипогликемий и прибавки массы тела, имеют доказательства кардиоваскулярной безопасности и отсутствия нефротоксичности);
- возможность использования в качестве препарата первого выбора, а также в комбинации с метформином, ПСМ, тиазолидиндионами, ингибиторами натриевого котранспортера глюкозы 2, инсулином;
- возможность использования при наличии противопоказаний для применения метформина, ПСМ, тиазолидиндионов, ингибиторов натриевого котранспортера глюкозы 2, в том числе при хронической болезни почек и у пожилых.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):109–116.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368(9548):1696–1705.
3. Hu P, Yin Q, Deckert, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(1):39–49.
4. Chai S, Zhang R, Carr RD, et al. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glucose-dependent insulinotropic polypeptide in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1203187.
5. Balas B, Baig MR, Watso C, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *JCEM.* 2007;92(4):1249–1255.
6. Bugliani M, Syed F, et al. DPP-4 is expressed in human pancreatic beta cells and its direct inhibition improves beta cell function and survival in type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;473:186–193.
7. Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell neogenesis and decreases apoptosis. *Diabetes.* 2005;54(Suppl. 1):A141 (Abstract 572-P).
8. Foley JE, Bunck MC, et al. Beta cell function following 1-year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: A randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2011;54:1985–1991.
9. D'Alessio DA, Denney AM, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *JCEM.* 2009;94:81–88.
10. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *DOM.* 2008;10(11):1114–1124.
11. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2007;24(9):955–961.
12. Göke B, et al. Efficacy and Safety of Vildagliptin Monotherapy during 2-Year Treatment of Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes: Comparison with Metformin. *Hormone and Metabolic Research.* 2008;4(12):892–895.
13. Yavropoulou MP, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as first line treatment in patients with diabetes type 2 in an outpatient setting. *J Diabetes & Metabolic Disorders.* 2015;14(1):68.

14. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice—results of the PROVIL-study. *World J Diabetes*. 2012;3(9):161–169.
15. Bosi E, et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *DOM*. 2009;11(5):506–515.
16. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529.
17. McIntosh B, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open medicine: a peer-reviewed, independent, open-access journal*. 2011;5(1): e35–48.
18. Barnett AH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31(0):1919–193.
19. Fonseca V, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(6):1148–1155.
20. Ved P, Shah S. Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycaemic control and insulin dose over 3 months in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(7):S110–S113.
21. Rosenstock J, Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2008;159:15–23.
22. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70(16):2089–2112.
23. Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *DOM*. 2014;16(5):403–409.
24. Chen K, Kang D, Yu M, et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(4):1029–1033.
25. Jeon HJ, Oh TK. Comparison of vildagliptin–metformin and glimepiride–metformin treatments in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab J*. 2011;35(5):529–535.
26. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:39–47.
27. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70(16):2089–2112.
28. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM – hype or hope? An analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1130625.
29. Marfella R, Barberi M, Grella R, et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):79–83.
30. Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012;34(6):1247–1258.
31. Rizzo MR, Barberi MA, Marella R, et al. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes: Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2076–2082.
32. Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012;34(6):1247–1258.
33. Mathieu C, Kozlovski P, Paldanius PM, et al. Clinical Safety and Tolerability of Vildagliptin – Insights from Randomised Trials, Observational Studies and Post-marketing Surveillance. *Eur Endocrinol*. 2017;13(2):68–72.
34. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016;52(3):458–480.
35. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials with Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):284–286.
36. Johnson JA, Carstensen B, Witte D, et al. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia*. 2012;55:1607–1618.
37. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26:1752–1758.
38. Mink PJ, Shahar E, Rosamond WD, et al. Serum insulin and glucose levels and breast cancer incidence: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:349–352.
39. He YL, Sabo R, Campestrini J, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:677–686.
40. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *JCEM*. 2015;100:1578–1585.
41. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*. 2013;67:947–956.
42. Yewon Na, Soo Wan Kim, Park le Byung, et al. Association Between DPP4 Inhibitor Use and the Incidence of Cirrhosis, ESRD, and Some Cancers in Patients with Diabetes. *JCEM*. 2022;107(11):3022–3034.
43. Yen FS, Wei JC, Yip HT, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors may accelerate cirrhosis decompensation in patients with diabetes and liver cirrhosis: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Hepatology*. 2021;15(1):179–190.
44. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2013;382(9890):409–416.
45. Williams R, de Vries F, Kothny W, et al. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1473–1478.
46. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a metaanalysis of 17 000 patients. *DOM*. 2015;17(11):1085–1092.
47. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *NEJM*. 2013;369:1317–1326.
48. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *NEJM*. 2013;369:1327–1335.
49. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM*. 2015;373:232–242.
50. Saxagliptin, alone or in combination. No fewer complications; more cases of heart failure? *Prescrire Int*. 2014;23(152):207.
51. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8–17.
52. Kolaczynski WM, Hanks M, Ong SH, et al. Microvascular Out comes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Vildagliptin vs. Sulfonylurea: A Retrospective Study Using German Electronic Medical Records. *Diabetes Ther*. 2016;7(3):483–496.
53. Kothny W, Lukashevich V, Foley JE, et al. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015;58:2020–2026.

54. Evans M, Dejager S, et al. Is there evidence of any safety differences among DPP-4 inhibitors in the treatment of people with type 2 diabetes mellitus and reduced GFR due to chronic kidney disease? *Diabetes Ther.* 2015;6:1–5.
55. Lukashovich V, Schweizer A, et al. Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:21–28.
56. Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients ≥ 75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Ther.* 2013;4:257–267.
57. Haidinger M, Wetzowa JM, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2014;14:115–123.
58. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2474–2476.
59. Bahne E, Sun EWL, Young RL, et al. Metformin-induced glucagon-like peptide-1 secretion contributes to the actions of metformin in type 2 diabetes. *JCI Insight.* 2018 Dec 6;3(23):e93936.
60. Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Drug evaluation: Vildagliptin metformin single-tablet combination. *Adv Ther.* 2009;26(2):138–154.
61. Ghembaza MA, Senoussaoui Y, Tani MK, et al. Impact of patient knowledge of hypertension complications on adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10:41–48.